

Nacontrole en Nazorg

14 juni 2018

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen.

Optreden nieuwe manifestaties na primaire behandeling

Literatuurbespreking:

In deze submodule is voor patiënten met ovariumcarcinoom uitgewerkt welk scenario voor vroege detectie van nieuwe manifestaties na primaire behandeling ovariumcarcinoom wordt aanbevolen. Als we over nieuwe manifestaties spreken, volgen we de richtlijn Herstel na Kanker. Deze benoemt naast de detectie van locoregionale recidieven, ook detectie van metastasen op afstand en ook tweede primaire tumoren voordat er klachten zijn. Het scenario voor vroege detectie is tot stand gekomen door beantwoording van de vragen wanneer recidieven kunnen optreden, wat de effectiviteit is van de behandeling van deze recidieven, of eerder detecteren de behandel-effectiviteit vergroot en welke diagnostiek beschikbaar is om recidieven te detecteren.

Conclusies:

Vroege detectie dient alleen plaats te vinden bij winst in duur of kwaliteit van leven en moet worden uitgevoerd in een programmatische aanpak.

Niveau 4: D Gezondheidsraad 2007

Bron: module 'Detectie nieuwe manifestaties' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'

Referentie

Gezondheidsraad. Nacontrole in de oncologie. Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen. Den Haag: Gezondheidsraad 2007; publicatienr. 2007/10.

Optreden nieuwe manifestaties (laag- en hooggradig) ovariumcarcinoom

Uitgangsvraag (EB 2015)

Op welk termijn kunnen nieuwe manifestaties (lokale of regionale recidieven, afstandsmetastasen) van het hoog- en laaggradige ovariumcarcinoom optreden?

Aanbeveling

Het recidief bij ovariumcarcinoom treedt in veel gevallen op binnen de eerste 3 jaar, waarbij de kans op een recidief groter is bij een hooggradig carcinoom dan bij een laaggradig carcinoom.

Literatuurbespreking:

Er is geen recente literatuur gevonden over de termijn van optreden van nieuwe manifestaties van het hoog- en laaggradige ovariumcarcinoom.

Conclusies:

Na 2009 is er geen literatuur gevonden waarin de termijn van optreden van nieuwe manifestaties van een hooggradig ovariumcarcinoom is beschreven.

Na 2009 is er geen literatuur gevonden waarin de termijn van optreden van nieuwe manifestaties van een laaggradig ovariumcarcinoom is beschreven.

Overwegingen:

De meeste recidieven worden gezien in de eerste drie jaar na het einde van de primaire behandeling, waarbij het vermoeden is dat het bij hooggradige carcinomen eerder optreedt dan bij laaggradige carcinomen.

Dit wordt bevestigd in de literatuur over het laag stadium ovariumcarcinoom. Binnen laag-stadium ovariumcarcinoom kennen patiënten met een laaggradig ovariumcarcinoom een betere progressie-vrije overleving dan patiënten met een hooggradig ovariumcarcinoom [Park 2012, Lee 2015]. Binnen hoog-stadium ovariumcarcinoom is de literatuur inconsistent over verschil in ziektevrije overleving tussen laag- en hooggradig ovariumcarcinoom [Muraji 2013, Winter 2007]. Binnen de hierboven genoemde studies was de termijn van optreden van recidief helaas niet gerapporteerd.

Referenties

Lee JY, Kim TH, Suh DH, et al. Impact of guideline adherence on patient outcomes in early-stage epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Apr;41(4):585-91.

Muraji M, Ovarian Cancer National Alliance, Iwasaki S et al. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):531-4. *Gynecol Oncol.* 2013 Dec;131(3):531-4.

Park HJ, Nam EJ, Rha SY, et al. A new prognostic index model using meta-analysis in early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3):357-63.

Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3621-7.

Optreden nieuwe manifestaties behandelde ovariumcarcinoom (stadium I)

Uitgangsvraag (EB 2015)

Op welk termijn kunnen nieuwe manifestaties (lokale of regionale recidieven, afstandsmetastasen) van stadium I ovariumcarcinoom optreden?

Aanbeveling

Bij één op de drie patiënten met een laagstadium ovariumcarcinoom (mits goed gestadieerd) treden nieuwe manifestaties op in de eerste vijf jaar na behandeling. Bij patiënten met hoogstadium ovariumcarcinoom is de recidiefkans binnen vijf jaar, negen op de tien. Indien een recidief optreedt, bij zowel laag- als hoogstadium ovariumcarcinoom, treedt dit voornamelijk in de eerste drie jaar na de behandeling op.

Literatuurbespreking:

Er werden 7 relevante studies geselecteerd uit de studies die in 2010 of later werden gepubliceerd [Bamias 2011, Hoskins 2012, Kajiyama 2014, Matsuo 2014, Paulsen 2011, Takeda 2012, Wu 2010]. In totaal werden er 1477 patiënten geïncludeerd, waarvan in het merendeel van de studies onduidelijk is welk percentage van de geïncludeerde patiënten volledig gestadieerd is. In de meeste studies is de 5-jaars recidiefvrije overleving gerapporteerd en deze varieerde van 67% in een patiëntengroep met ovariumcarcinoom stadium IC [Hoskins 2012] tot 89% in een patiëntengroep met stadium I ovariumcarcinoom [Paulsen 2011]. Dit hoogste percentage kwam in twee leeftijdscategorieën voor namelijk jonger dan 45 jaar en de groep 45-54 jaar [Paulsen 2011].

Conclusies:

De recidiefvrije 5-jaars overleving van patiënten met stadium I ovariumcarcinoom varieerde van 67% tot 89%.

Niveau 3: Bamias 2011, Hoskins 2012, Kajiyama 2014, Matsuo 2014, Paulsen 2011, Takeda 2012, Wu 2010

Overwegingen:

De kans op recidief is 10% bij stadium I ovariumcarcinoom en neemt toe tot bijna 90% bij stadium IV [Ovarian Cancer National Alliance].

Bij zowel laag- als hoogstadium ovariumcarcinoom treedt een recidief voornamelijk in de eerste drie jaar na de behandeling op. De helft van alle recidieven na hoogstadium ovariumcarcinoom treedt op in het eerste jaar na behandeling. Dit wordt ondersteund door de literatuur. Na 3 jaar is er bij bijna alle hoogstadium patiënten een recidief van de ziekte opgetreden [Vergote 2010, Kehoe 2015].

Referenties

Bamias A, Bamia C, Karadimou A, et al. A risk-adapted strategy of adjuvant paclitaxel/carboplatin in early-stage ovarian cancer: time-dependent effect of 4 versus 6 cycles on outcome. *Oncology*. 2011; 81: 365-71.

Hoskins PJ, Le N, Gilks B, et al. Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1656-62. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1646. Epub 2012 Apr 9.

Kajiyama H, Mizuno M, Shibata K, et al. Recurrence-predicting prognostic factors for patients with early-stage epithelial ovarian cancer undergoing fertility-sparing surgery: a multi-institutional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Apr;175:97-102.

Kehoe S, Hook J, Nankvell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57.

Matsuo K, Yoshino K, Hiramatsu K, et al. Effect of lymphovascular space invasion on survival of stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123(5):957-65

Ovarian Cancer National Alliance (www.ovariancancer.org) and SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005, National Cancer Institute. Bethesda, Md., 2009, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/

Paulsen T, Kaern J, Trope C. Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. *Gynecol Oncol*. 2011; 122: 83-8.

Takada T, Iwase H, Iitsuka C, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: an analysis of fully staged patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 May;22(4):573-8.

Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53.

Wu TI, Lee CL, Liao PJ, et al. Survival impact of initial surgical approach in stage I ovarian cancer. *Chang Gung Med J*. 2010 Sep-Oct;33(5):558-67.

Cytoreductieve chirurgie

Uitgangsvraag (EB 2009 + 2012)

Leidt cytoreductieve chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom tot een verbeterde prognose? Zo

ja, onder welke voorwaarde.

Zie voor aanbevelingen de richtlijn [Epitheliaal ovariumcarcinoom/recidief/cytoreductieve chirurgie](#).

Literatuurbespreking:

De werkgroep verwacht op basis van expertise dat er geen literatuur voor dit onderwerp voor handen is en heeft derhalve besloten voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek uit te voeren.

Conclusies:

Er is geen conclusie vanuit de literatuur.

Overwegingen:

Geen.

Chirurgie met chemotherapie

Uitgangsvraag (CB 2015)

Leidt chirurgie met chemotherapie bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom (lokale of regionale recidief, afstandsmetastasen) tot een betere overleving of progressievrije overleving dan alleen chemotherapie?

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat eerst de resultaten van gerandomiseerde studies naar cytoreductieve chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom afgewacht dienen te worden, voordat er een antwoord gegeven kan worden op de vraag of chirurgie met chemotherapie voor een recidief ovariumcarcinoom tot een betere (progressievrije) overleving leidt dan alleen chemotherapie.

Literatuurbespreking:

De werkgroep verwacht op basis van expertise dat er geen literatuur voor dit onderwerp voor handen is en heeft derhalve besloten voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek uit te voeren.

Conclusies:

Er zijn geen conclusies vanuit de literatuur.

Overwegingen:

De resultaten van de internationale AGO-DESKTOP III studie zullen afgewacht moeten worden, een RCT bij patiënten met een platinum gevoelig recidief (progressie vrij interval langer dan 6 maanden). In Nederland is een vergelijkbare studie (SOCCER trial) voortijdig gestaakt in verband met te weinig inclusies.

Vroegdetectie CA125-bepaling

Uitgangsvraag (EB 2009 + 2012, EB 2015)

Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom met behulp van lichamelijke en gynaecologisch onderzoek,

beeldvormende technieken, of tumormerkstoffen anders dan CA125-bepaling tot een uiteindelijke verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

Aanbevelingen

Patiënten in complete klinische remissie na primaire behandeling middels chirurgie en chemotherapie bij hoogstadium ovariumcarcinoom.

Er zijn geen aanwijzingen dat CA125 routinematig dient te worden bepaald in de nazorg na eerstelijns behandeling van een epitheliaal ovariumcarcinoom. Het wordt wel aanbevolen om het CA125 te bepalen bij klachten of een klinische verdenking op een recidief of als patiënt participeert in 4385 wetenschappelijk onderzoek.

Patiënten in complete klinische remissie na primaire behandeling middels chirurgie bij laagstadium ovariumcarcinoom

De waarde van routinematige CA125 bepalingen is niet onderzocht bij patiënten die primair behandeld zijn middels chirurgie.

De werkgroep is van mening dat het effect bij laagstadium patiënten niet anders is dan bij hoogstadium patiënten, omdat de behandeling van een recidief in beide situaties zelden tot genezing leidt. Wel wegen, gezien de lage kans op recidief na laagstadium ovariumcarcinoom, de negatieve aspecten van routinematig testen, zoals stress en schijnveiligheid, zwaarder dan bij hoogstadium ovariumcarcinoom.

De werkgroep adviseert dat CA125 metingen niet routinematig verricht worden en dat in overleg 4397 tussen arts en patiënt anderszins besloten kan worden.

Algemeen

De werkgroep is van mening dat eerst de resultaten van gerandomiseerde studies naar cytoreductieve chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom afgewacht dienen te worden alvorens de discussie over de noodzaak van routinematig testen middels CA125 te heropenen.

Literatuurbespreking:

Richtlijn 2009/2011

In de literatuur werden één Cochrane review [Kew 2011] en één goede gerandomiseerde studie teruggevonden [Rustin 2010]. Deze gerandomiseerde studie was overigens de enige studie die geïnccludeerd werd in de Cochrane review. In de (multicenter) studie van Rustin werden 529 vrouwen met een epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of sereus primair peritoneaal carcinoom geïnccludeerd die in een klinisch complete remissie waren na eerstelijns platinum-bevattende chemotherapie en een normale CA125-waarde hadden. Elke 3 maanden werd de CA125-waarde bepaald, en zodra het CA125 steeg boven tweemaal de normaalwaarde, werden ze gerandomiseerd tussen onmiddellijke behandeling met tweedelijns chemotherapie (n=265) of een uitgestelde behandeling op basis van klinische tekenen van recidief (n=264).

De mediane follow-up bedroeg 56,9 maanden vanaf randomisatie. Het mortaliteitsrisico verschilde niet significant tussen beide behandelgroepen (HR 0,98; 95%CI 0,80-1,20; p=0,85). De mediane overleving bedroeg 25,7 maanden in de groep die vroeg behandeld werd op basis van een gestegen CA125 waarde versus 27,1 maanden in de late groep op basis van een klinisch recidief. De tweejaarsoverleving bedroeg respectievelijk 53,7% en 54,7%.

Vrouwen die vroegtijdige behandeling kregen, startten hun chemotherapie 4,8 maanden (95%CI 3,6- 5,3) eerder dan vrouwen die de uitgestelde behandeling kregen. Er was geen standaard tweedelijns behandeling was voorgeschreven in het studieprotocol. Meer patiënten in de vroege arm startten met tweedelijns chemotherapie (96% in de vroege arm vs. 88% in de late arm). Er werd geen significant verschil in type tweedelijns behandeling tussen de twee groepen gevonden. Van de gerandomiseerde patiënten werd 76% behandeld met een platinum bevattende chemotherapie, waarvan 48% met een taxaan-platinum combinatie. Meer patiënten in de vroege arm kregen 6 of meer cycli chemotherapie (vroege arm 64% vs. late arm 51%).

De tijd tot derdelijns chemotherapie was significant korter voor de patiënten in de vroege arm: de tijd van randomisatie tot derdelijns chemotherapie of overlijden bedroeg mediaan 12,5 maanden in de vroege arm en 17,1 maanden in de late arm (HR 0,69; 95%CI 0,57-0,83; p=0,0001).

Ook de kwaliteit van leven was niet beter in de vroege groep. De mediane tijd doorgebracht met een goede levenskwaliteit bedroeg 7,2 maanden in de groep die vroegtijdig behandeld werd, versus 9,2 maanden in de late groep. De tijd van randomisatie tot eerste verslechtering van de kwaliteit van leven of overlijden was 3,2 maanden in de vroege arm en 5,8 maanden in de late (HR 0,71; 95%CI 0,58-0,88; p=0,002). Vooral de tijd tot vermoeidheid was significant korter in de vroege arm (2,6 maanden vs. late arm 6,1 maanden, HR 0.64; 95%CI 0.48-0.85; p<0,0001).

Update 2017

Clarke et al heeft in 2014 de Cochrane review geüpdatet, maar geen nieuwe studies geïncludeerd [Clarke 2014]. Er zijn verder geen studies gevonden naar het effect van routinematig CA125 testen op de overleving bij patiënten met een laagstadium ovariumcarcinoom.

Conclusies:

Vroegtijdige behandeling van een recidief ovariumcarcinoom met tweedelijns chemotherapie op basis van een gestegen CA125-waarde alleen, gaat niet gepaard met een overlevingsvoordeel of een verbeterde kwaliteit van leven.

De tijd tot de tweede- en derdelijns therapie is korter en de kwaliteit van leven is lager ten opzichte van een behandeling op basis van klinische tekenen van recidief. Vroeg behandelde patiënten krijgen tevens meer chemotherapie.
Niveau 3: A2 Rustin 2010

Overwegingen:

De studie van Rustin is uitgevoerd bij vrouwen met een recidief na eerstelijns platinum-bevattende chemotherapie voor epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of sereus primair peritoneaal carcinoom [Rustin 2010]. De resultaten van dit onderzoek zijn daarom niet direct vertaalbaar naar patiënten die met primair alleen chirurgie een klinisch complete remissie met normale CA125-waarde hebben behaald. In Nederland wordt naar schatting zo'n 20% van de patiënten primair alleen chirurgisch behandeld [Van Altena 2010, Geurts 2011]. Binnen de studie van Rustin werd ook bij patiënten met een primair FIGO stadium I of II tumor geen overlevingswinst gezien [Rustin 2010]. Als reden hiervoor werd aangegeven dat ook na vroegstadium ovariumcarcinoom een recidiefziekte vaak uitgebreid is. Indien dit ook geldt voor recidieven na chirurgisch behandelde tumoren, dan is het zeer waarschijnlijk dat vroegtijdige diagnose en behandeling van een recidief op basis van CA125 na chirurgisch behandeld ovariumcarcinoom ook niet leidt tot een beter welzijn van de patiënt.

De effectiviteit van vroegtijdig behandelen van een recidief ovariumcarcinoom hangt samen met de effectiviteit van de behandelopties van het recidief. De studie van Rustin, uitgevoerd in de periode

1996-2007, liet zien dat 96% in de vroege arm en 88% in de late arm behandeld was middels tweedelijns chemotherapie [Rustin 2010]. Secundaire cytoreductieve chirurgie werd uitgevoerd bij 8% in de vroege arm vs. 5% in de late arm. Sinds 2014 wordt er onderzocht of chirurgie plus chemotherapie ten tijde van het recidief leidt tot betere patiëntuitkomsten in vergelijking met chemotherapie alleen. Een antwoord op deze vraag hebben we nog niet, en we weten ook niet of CA125 een belangrijke rol speelt in het tijdig detecteren van een resectabel recidief.

Naast de effectiviteit van de behandelopties ten tijde van recidief speelt de duur van de preklinische fase, ofwel de lead time, die middels routinematig CA125 testen behaald kan worden, een essentiële rol in de effectiviteit van de nacontrole. Hypothetisch gezien zou het

effect van vroegtijdige detectie en behandeling van langzaam groeiende tumoren op basis van routinematig CA125 testen groter kunnen zijn dan snelgroeiende tumoren. Echter, de resultaten van de Rustin trial waren onafhankelijk van de tijd tussen randomisatie en het optreden van het recidief [Rustin 2010]. Een andere indicator voor groeisnelheid, tumorgraad, is helaas niet onderzocht.

Referenties

Clarke T, Galaal K, Bryant A, et al. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD006119. DOI: 10.1002/14651858.CD006119.pub3.

Geurts SME, van Altena AM, de Vegt F, et al. No supportive evidence for clinical benefit of routine follow-up in ovarian cancer: a Dutch multicenter study. Int J Gynecol Cancer. 2011;21:647-653.

Kew F, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;(6):CD006119. doi: 10.1002/14651858.CD006119.pub2

Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010;376:1155-63.

Van Altena AM, Kolwijck E, Spanjer MJ, et al. CA125 nadir concentration is an independent predictor of tumor recurrence in patients with ovarian cancer: a population-based study. Gynecol Oncol. 2010 Nov;119(2):265-9.

Vroegdetectie lichamelijk, gynaecologisch of beeldvormende onderzoek

Uitgangsvraag (EB 2015)

Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom met behulp van lichamelijk en gynaecologisch onderzoek, beeldvormende technieken, of tumormerkstoffen anders dan CA125-bepaling tot een uiteindelijke verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er geen aanbevelingen gedaan kunnen worden. Op basis van de huidige literatuur zijn er geen aanwijzingen dat een door lichamelijk en gynaecologisch onderzoek opgespoord recidief, een betere overleving heeft.

De werkgroep is echter van mening dat er onvoldoende bewijs is om het lichamelijk en gynaecologisch onderzoek achterwege te laten.

De werkgroep is van mening dat er geen standaard beeldvorming verricht hoeft te worden tijdens follow-up als er geen klachten zijn die aanleiding geven voor het verrichten van verdere diagnostiek.

Detectie van het asymptomatische recidief middels beeldvorming lijkt namelijk geen betere overleving te geven

Literatuurbespreking:

Er zijn geen studies gevonden die antwoord geven op de uitgangsvraag.

Conclusies:

Er zijn geen studies gevonden die antwoord geven op de uitgangsvraag.

Overwegingen:

Er werden geen studies gevonden die het effect van routinematig testen anders dan CA125 op de overleving van ovariumcarcinoom bestudeerd hebben. Wel zijn er in het verleden observationele studies uitgevoerd die de opbrengst van bestaande nacontroleschema's geëvalueerd hebben. Op basis van gepubliceerde observationele studies kunnen we stellen dat er meer recidieven in de asymptomatische fase ontdekt worden indien het nacontroleschema bestaat uit lichamelijk en gynaecologisch onderzoek, routine CA125-bepalingen en beeldvorming (78%) [Tanner 2010, Gadducci 2009, Von Georgi 2004] dan waarbij het schema bestaat uit lichamelijk en gynaecologisch onderzoek en routine CA125-bepalingen (43% asymptomatisch) [Geurts 2011, Chan 2008, Menczer 2006, Fehm 2005, Oltaitan 2001]. Wanneer de overleving van patiënten met een asymptomatisch recidief vergeleken werd met patiënten met een symptomatisch recidief vonden 2 studies een betere overleving na asymptomatische detectie van het recidief [Geurts 2011, Tanner 2010], en 3 studies geen verschil [Gadducci 2009, Chan 2008, Von Georgi 2004]. Het geobserveerde verschil in overlevingsduur kan mogelijk verklaard worden door het ontbreken van vergelijkbaarheid van groepen; theoretisch gezien kennen langzaam groeiende recidieven een langere progressievrije overleving, een grotere kans om in de asymptomatische fase ontdekt te worden en een betere overleving in vergelijking met snelgroeiende recidieven. Omdat detectie van het asymptomatische recidief geen betere overleving geeft, wordt geadviseerd geen beeldvorming te verrichten tijdens follow-up.

Als we ons richten op nieuwe ontwikkelingen in diagnostiek van het recidief ovariumcarcinoom is HE4 mogelijk interessant. In 2014 zijn de 7 klinische studies naar de waarde van HE4 tijdens de nacontrole voor ovariumcarcinoom samengevat [Piovano 2014]. Deze studies lieten zien dat HE4 een hogere sensitiviteit en specificiteit kent en een recidief 5-8 maanden eerder ontdekt dan CA125. De geïncludeerde studies waren echter klein, waardoor de conclusies eerst bevestigd dienen te worden middels grotere klinische studies alvorens aanvulling of vervanging van CA125 met HE4 te overwegen. Ook is het onbekend of de 5-8 maanden extra lead time leidt tot een betere levensverwachting of kwaliteit van leven.

Referenties

- Chan KKL, Tam KF, Tse KY, et al. The role of regular physical examination in the detection of ovarian cancer recurrence. *Gynecol Oncol*. 2008 Aug;110(2):158-61.
- Fehm T, Heller F, Krämer S, et al. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. *Anticancer Res*. 2005 May-Jun;25(3A):1551-4.
- Geurts SME, van Altena AM, de Vegt F, et al. No supportive evidence for clinical benefit of routine follow-up in ovarian cancer: a Dutch multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 May;21(4):647-53.
- Gadducci A, Fuso L, Cosio S, et al. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer? A retrospective Italian multicentric study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Apr;19(3):367-74.
- Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, et al. Follow-up of ovarian and primary peritoneal carcinoma: the value of physical examination in patients with pretreatment elevated CA125 levels. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):137-40.
- Oltaitan A, Murdoch J, Anderson R, et al. A critical evaluation of current protocols for the follow-up of women treated for gynecological malignancies: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer*. 2001 Sep-Oct;11(5):349-53.
- Piovano E, Attamante L, Macchi C, et al. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:1359-65.

Tanner EJ, Chi DS, Eisenhauer EL, et al. Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: Survival impact or lead-time bias? *Gynecol Oncol.* 2010 May;117(2):336-40.
Von Georgi R, Schubert K, Grant P, et al. Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114:228-33

Langetermijn effecten

Uitgangsvraag (EB 2015)

Wat zijn de laattijdige nadelige effecten na afloop van de primaire behandeling i.e. chemotherapie (carboplatin en paclitaxel) en chirurgie voor primair ovariumcarcinoom?

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat patiënten geïnformeerd dienen te worden over de volgende laattijdige nadelige effecten na afloop van de primaire behandeling voor primair ovariumcarcinoom:

het ontstaan en aanhouden van neurotoxiciteit, littekenbreuken, stoma's, wonddehiscentie en lymfoedeem en de risico's van eventueel vervroegde overgang.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten die een tijdelijk of permanent stoma hebben door de debulkingschirurgie hier extra aandacht voor dient te zijn tijdens de nazorg en nacontrole.

De werkgroep is van mening dat voor patiënten die postmenopauzale klachten ervaren, het te overwegen is hormonale substitutietherapie voor te schrijven; van belang is dat betreffende patiënten in ieder geval over (de mogelijkheid van) HST worden geïnformeerd.

Literatuurbespreking:

Het literatuuronderzoek heeft zich beperkt tot literatuur verschenen tussen 2010 en 2015. Enkele belangrijke studies die verschenen zijn voor 2010 zijn beschreven bij de overwegingen. Adams [2010] onderzocht aanhoudende neuropathieklachten bij vrouwen behandeld voor ovariumcarcinoom FIGO stadium Ia-IIc middels adjuvante chemotherapie (carboplatin of carboplatin plus paclitaxel). Van de patiënten behandeld middels carboplatin plus paclitaxel had 17% (n=10/57, 95%CI 10%-29%) en 3% (n=2/57, 95%CI 1%-12%) van de patiënten aanhoudend laaggradige neuropathieklachten na respectievelijk 6 maanden en 12 maanden. Na voltooiing van carboplatin rapporteerde niemand van de 32 patiënten aanhoudende neuropathieklachten.

Bij een prospectieve cohort studie werden 13 vrouwen na een primaire debulkingsoperatie adjuvant behandeld met carboplatin/paclitaxel en bevacuzimab en 12 vrouwen kregen na een primaire debulkingsoperatie alleen carboplatin/paclitaxel. Wonddehiscentie werd bij 6 van de 25 patiënten gerapporteerd, 5 van de 6 patiënten kwamen uit de bevacuzimab groep en het tijdstip (gerekend vanaf chemotherapie) varieerde van 47 tot 365 dagen. Het verschil was niet significant, maar wel opvallend [Koskas 2010].

Conclusies:

De prevalentie van de neuropathie door de behandeling met platinum bevattende chemotherapie in combinatie met paclitaxel is na 6 maanden 17% (10/57) en na 12 maanden 3% (2/57).

Niveau 3: Adams 2010

Wonddehiscentie werd bij 1 patiënt van de 12 gerapporteerd en het tijdstip (gerekend vanaf chemotherapie) was 286 dagen.

Overwegingen:

Ten aanzien van chemotherapie

Paclitaxel en cisplatinum of carboplatin wordt geadviseerd als primaire systemische behandeling van ovariumcarcinoom. Neurotoxiciteit is hierbij een belangrijke bijwerking. We vonden 4 gerandomiseerde studies die melding maakten van neurologische toxiciteit van carboplatin and paclitaxel [Ozols 2003, Dubois 2003, Katsumata 2009, Pignata 2014].

Ozols gebruikte een 24-uursschema met paclitaxel 135 mg/m² and carboplatin AUC 6, en rapporteerde neuropathie (gegradeerd met CTC-toxiciteitscriteria versie 2), graad 2 bij 21% van de patiënten, graad 3 bij 7% van de patiënten en graad 4 bij 0% van de patiënten.

Katsumata vermeldde dat 6% van de patiënten, die behandeld waren met een 3 uren 175 mg/m² paclitaxel en carboplatin AUC 6, een graad 3 of 4 neuropathie ontwikkelde. Pignatal rapporteerde tenslotte dat 17% een graad 2 of meer neuropathie ontwikkelde met paclitaxel 175 mg/m² in 3 uur en carboplatin AUC 6.

Er werd 1 prospectieve gerandomiseerde studie gevonden die gedurende langere tijd het beloop van neuropathie heeft vervolgd [du Bois 2003]. In deze studie werd een directe vergelijking gemaakt tussen cisplatinen paclitaxel versus carboplatin en paclitaxel. De carboplatindosis was AUC 6 de paclitaxeldosis was 185 mg/m², hetgeen iets hoger is dan de in Nederland gebruikelijke dosis van 175mg/m². Kuren werden elke 3 weken gegeven. Van de studiepopulatie kreeg 81,4 % in totaal 6 kuren carboplatin-paclitaxel, 6,3% meer dan 6 kuren en 12,3% minder dan 6 kuren. De complicatie neurotoxiciteit werd gevolgd tot 24 maanden na de laatste kuur.

Bij beëindiging van de chemotherapie had 25% geen, 39,4% graad 1, 28,4% graad 2, 6,7% graad 3 en 0,6% graad 4 neurotoxiciteit volgens de CTC-toxiciteitscriteria versie 2.

De frequentie van patiënten met neurotoxiciteit (alle graden) nam af in de loop van de tijd, van 33% na 12 maanden follow up, naar 25% na 18 maanden naar 20% naar 24 maanden. Ook de kwaliteit van leven gemeten met de QLQ c30 nam in de loop van de tijd na beëindiging van de chemotherapie toe.

Ten aanzien van chirurgie

Na debulkingsoperaties kunnen er meerdere lange termijn effecten optreden direct of indirect gerelateerd aan de operatie.

Er dient aandacht te zijn voor het optreden van littekenbreuken in de eerste jaren na chirurgie. Aangezien littekenbreuken niet altijd symptomatisch zijn of door patiënten niet benoemd worden, zijn hier geen precieze aantallen bij te noemen. De literatuur onderschrijft dit en beschrijft percentages rond de 20% [Long 2011, Spencer 2015].

Tijdens de debulkingsoperaties of na complicaties bij debulkingsoperaties worden er bij een deel van de patiënten ileostoma's of colostoma's aangelegd. Er zijn in de literatuur geen (retrospectieve) studies gevonden die het percentage patiënten bij wie een stoma is aangelegd ten tijde van een debulkingsoperatie vermelden.

De klinische inschatting op basis van een beperkte inventarisatie in enkele academische ziekenhuizen is dat ongeveer 1 op de 10 tot 15 patiënten een ileo- of colostoma krijgt.

Lymfoedeem van de onderste extremiteiten kan optreden na debulkingschirurgie, maar wordt met name gezien bij de patiënten met een laag stadium ovariumcarcinoom die een stadiëringsoperatie ondergingen. In de retrospectieve studie van Lim [2011] had 40,8% van de patiënten die telefonisch ondervraagd werden, postoperatief last gehad van lymfoedeem en bij 16% was er ten tijde van analyse sprake van lymfoedeem. In deze studie werd bij 97,2% van de patiënten een lymfeklierdissectie bij de stadiëringsoperatie gedaan. In twee gerandomiseerde studies over lymfeklierdissecties bij epitheliaal ovariumcarcinoom was de incidentie van lymfoedeem na stadiëringsoperatie (5,8% vs. 0%) en debulking (6,5% vs. 0%), respectievelijk voor lymfeklierdissectie en sampling [Maggioni 2006, Panici 2005]. Mogelijk is er in de retrospectieve serie van Lim sprake van een selection bias.

Para-aortale lymfeklierdissectie geeft in de regel geen klachten van lymfoedeem [Ryan 2003].

iatrogeen ovarieel falen

Vrouwen onder de 50 jaar die door de chirurgische behandeling van het ovariumcarcinoom vroegtijdig hun ovariële functie verliezen kunnen climacteriële klachten ervaren (opvliegers, nachtzweeten, etc.); op langere termijn speelt het risico van osteoporose en een licht verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten.

Zie module [korte en lange termijn effecten na risico reducerende salpingo-ooforectomie](#) in de richtlijn Erfelijke en familiale tumoren.

Een recent gepubliceerde gerandomiseerde studie naar hormoonsuppletie therapie (HST) bij patiënten met ovariumcarcinoom en ernstige postmenopauzale symptomen laat zien dat het gebruik van HST niet leidde tot meer recidieven [Eeles 2015].

Referenties

Adams G, Zekri J, Wong H, et al. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? *BJOG*. 2010 Nov;117(12):1459-67.

du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Sep 3;95(17):1320-9.

Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: resultat of the AHT Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4138-44.

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1331-8.

Koskas M, Chereau E, Ballester M, et al. Wound complications after bevacizumab treatment in patients operated on for ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2010 Nov;30(11):4743-7.

Lim MC, Lee JS, Nam BH, et al. Lower extremity edema in patients with early ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2014 Mar 7;7:28.

Long KC, Levinson KL, Diaz JP, et al. Ventral hernia following primary laparotomy for ovarian, fallopian tuba, and primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol*. 2011 Jan;120(1):33-7

Maggioni A, Benedetti, Panici P, et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003 Apr;43(2):148-51.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3194-200.

Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al, Systemic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Apr 20;97(8):560-6.

Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al; Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):396-405. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X. Epub 2014 Feb 28.

Spencer RJ, Hayes KD, Rose S, et al. Risk factor for early-occurring and late-occurring incisional hernias after primary laparotomy for ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2015 Feb;125(2):407-13.

Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, Jaconelli C, Watts S, Mackenzie P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:148-151.

Scenario nazorg en nacontrole

Uitgangsvraag

Welke scenario voor nazorg en nacontrole is op grond van de voorgaande tekst in deze module aangewezen?

Aanbevelingen

Nazorg

De werkgroep is van mening dat patiënten geïnformeerd dienen te worden over het risico op het ontstaan en aanhouden van neurotoxiciteit, littekenbreuken, stoma's, wonddehiscentie en lymfoedeem.

De werkgroep is van mening dat klachten passend bij een littekenbreuk nader geanalyseerd dienen te worden en de mogelijkheden en wenselijkheid van een operatieve correctie in kaart gebracht dient te worden.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten die een tijdelijk of permanent stoma hebben door de debulkingchirurgie hier extra aandacht voor dient te zijn tijdens de nazorg en nacontrole.

De werkgroep is van mening dat er tijdens de nazorg aandacht dient te zijn voor postmenopauzale klachten, gezien de recente bevinding dat hormonale substitutietherapie te overwegen is.

Nacontrole

Frequentie

De werkgroep is van mening dat de volgende nacontrolefrequentie aan te bevelen is:

- Eerste en tweede jaar: controle elke drie maanden.
- Derde jaar: controle elke vier maanden.
- Vierde en vijfde jaar: controle elke zes maanden.

In overleg met de patiënte kan de frequentie van de nacontroles desgewenst bijgesteld worden.

De werkgroep is van mening dat arts en patiënt met elkaar kunnen overleggen welke frequentie van nacontroles passend is.

Invulling

De werkgroep is van mening dat patiënten geïnformeerd dienen te worden over klachten die kunnen wijzen op een recidief (opgeblazen gevoel, toenemende buikomvang, gewichtsverlies, veranderde mictie en/of defecatie, nachtzweeten of "niet pluis gevoel"). Patiënten dienen verder geïnformeerd te worden waar ze zich kunnen melden voor een snelle verwijzing indien klachten optreden (contactgegevens).

De werkgroep is van mening dat lichamelijk en gynaecologisch onderzoek onderdeel dient te zijn van de routinecontrole van de asymptomatische patiënt.

De werkgroep is van mening dat CA125-bepaling en beeldvorming geen plaats hebben binnen de routine nacontrole en alleen op indicatie uitgevoerd dienen te worden. Het is wel raadzaam om het CA125 te bepalen bij klachten of een klinische verdenking op een recidief of als routinematige CA125 bepalingen onderdeel uitmaken van het follow-up protocol van klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Momenteel lopen er studies naar de frequentie, duur en invulling van de follow-up van patiënten met een ovariumcarcinoom. Naar aanleiding daarvan worden de aanbevelingen in de toekomst zo nodig aangepast.

De werkgroep is van mening dat de patiënt goed geïnformeerd dient te worden over de nazorg en het nacontroleschema en de nut en de noodzaak van nacontrole. Hiervoor kan een nazorgplan ingevuld en uitgereikt worden aan de patiënt.

Literatuurbespreking:

De werkgroep verwacht op basis van expertise dat er geen literatuur voor dit onderwerp voor handen is en heeft derhalve besloten voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek uit te voeren.

Conclusies:

Er is geen conclusie vanuit de literatuur.

Overwegingen:

Er zijn geen studies bij de werkgroep bekend, waaruit blijkt wat de optimale frequentie, invulling en duur van follow-up is bij patiënten met ovariumcarcinoom. Daarom adviseert de richtlijnwerkgroep de al geldende aanbevelingen voor nacontrole aan te houden en daarnaast goed informeren van patiënten over de nazorg en het nacontroleschema en de nut en de noodzaak van nacontrole.